

**Das Verhalten von Stoffwechselfparametern
bei der präpulmonalen assistierten
Membranoxygenation**

von

Angelika Kellner

aus

Regensburg

1974

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann)

Das Verhalten von Stoffwechselfparametern bei der präpulmonalen assistierten Membranoxygenation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg



vorgelegt

von

Angelika Kellner

aus

Regensburg

gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. L. Demling

Referent: Professor Dr. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Mai 1974

Inhalt:

Einleitung

I. Methodik

1. Versuchsanordnung

2. Oxygenatoren

3. Versuchsablauf

- a) Erzeugen der Ateminsuffizienz
- b) Abnahme der Blutproben

4. Methodik der photometrischen Messung der Stoffwechselparameter

- a) Glucose
- b) Pyruvat
- c) Lactat
- d) ATP
- e) ADP

II. Ergebnisse

- 1. Beschreibung des Verhaltens der Stoffwechselparameter während der Versuche 1-10
- 2. Zusammenfassende Darstellung des Verhaltens der Stoffwechselparameter Glucose, Pyruvat, Lactat, ATP und ADP

III. Diskussion

- 1. Glucose
- 2. Pyruvat und Lactat
- 3. ATP und ADP

IV. Zusammenfassung

V. Anhang

VI. Literaturverzeichnis

Einleitung:

Seit der ersten klinischen Anwendung einer Herz-Lungenmaschine 1953 durch GIBBON (29/23) wurden nahezu 100 000 thoraxchirurgische Eingriffe mit Hilfe dieses Gerätes in aller Welt durchgeführt. Der Anschluß von Patienten an Herz-Lungenmaschinen mit einem offenen System, d. h. mit einem direkten Kontakt zwischen Blut und oxigenierendem Gas, ist jedoch auf maximal 6 Stunden beschränkt (7). Durch die in diesem System auftretende Hämolyse, Thrombozytenzerstörung und Eiweißdenaturierung ist die Perfusionszeit sowohl bei operativen Eingriffen als auch bei der Behandlung der kardio-pulmonalen Insuffizienz im Interesse des Patienten möglichst kurz zu halten. (23)

Einen entscheidenden Fortschritt stellte die Entwicklung des ersten Membranoxigenators durch KOLLF (12/29) und Mitarbeiter Anfang der fünfziger Jahre dar. KOLLF wurde durch die Tatsache, daß bei der künstlichen Niere sowohl eine Dialyse als auch eine Oxygenation des Haemoglobins stattfinden kann, zur Konstruktion eines Membranoxigenators angeregt. (19) Er benützte dünne Polyäthylenschläuche als permeable Membranen, die mit Hilfe von Fiberglasplatten, Metallseitenwänden und Drähten so stabilisiert wurden, daß mehrere Schichten übereinandergelegt werden konnten. (29) Durch die Zwischenschaltung der Membranen entsteht ein geschlossenes System, also ähnlich der menschlichen Lunge ein voneinander getrennter Blut- und Sauerstoffkreislauf. Wie LANDE (16), BRAMSON (1), GERBRODE und OSBORN (7), PEIRCE (24/25) und VERVIOET (36) experimentell nachwiesen, ist es möglich durch die Vermeidung von direktem Kontakt zwischen Blut und Gas die Hämolyse enorm zu reduzieren und damit die Perfusionszeit bei Bedarf zu verlängern.

Das Prinzip des Membranoxigenators wurde 1955 von CLOWES (4) weiterentwickelt. Er führte 150 erfolgreiche Herzoperationen mit einem von ihm konstruierten Membranoxigenator durch, bei dem das Blut zwischen zwei Membranen und der Sauerstoff in den Tälern eines Metallgerüsts floss. (17/19/29/32)

Die theoretischen Überlegungen sind vor allem ein Verdienst von PEIRCE (26). KOLFF (12), CLOWES (4) und DOBELL (6) wiesen nach, daß Membranoxigenatoren den korpuskulären und plasmatischen Bestandteilen des Blutes weit weniger schaden als Dispersions- und Filmoxygenatoren. Vorstufen und Modelle der heute üblichen Membranoxigenatoren wurden von BRAMSON und GERBRODE (1), LANDÉ (15/16/17/18/19), PEIRCE und CRESCENCY (5) und CRYSTAL entwickelt, wobei Silicon-Gummi-Membranen, die eine höhere Gaspermeabilität aufweisen als Polyäthylen, Verwendung finden. Nach dem heutigen Stand der Entwicklung ist die Anwendung von Membranoxigenatoren auf einen stationären und zeitlich begrenzten Einsatz beschränkt. (32) Aber es ist denkbar, daß in absehbarer Zeit auch ambulante Patienten über Kanülen in den Femoralgefäßen an einen Membranoxigenator angeschlossen werden könnten, wobei das extracorporale System z. B. auf dem Rücken des Patienten befestigt würde. (15) Noch höhere Ansprüche in bezug auf Zuverlässigkeit und Präzision müssen an eine implantable künstliche Lunge gestellt werden. BODELL et. al. (27) beschrieben 1965 eine implantable Lunge, die allerdings nur einen O_2 -Austausch von 8 ml/min erreichte. HEAD (27) entwickelte ein Gerät mit der wesentlich höheren Austauschkapazität von 250 ml/min. PEIRCE hat die theoretischen Grundlagen für ein implantables Gerät von $10 \times 10 \times 12,5 \text{ cm}^3$ mit 4 m^2 Membranoberfläche erarbeitet, das an der Trachea befestigt werden soll. Trotz

dieser Anstrengungen liegt die Realisierung einer idealen implantablen Lungen"prothese" in weiter Zukunft.

Heute erlaubt die technische Qualität der Geräte eine extracorporale Langzeitperfusion bei lebensbedrohlichen, mit konservativer Therapie nicht beherrschbaren Zuständen von Herz- und Lungenversagen. (40) Durch das Vermeiden von Hypoxie und Hyperkapnie kann dem Patienten durch einen Membranoxigenator über die kritische Phase hinweggeholfen werden. (40) Um eine sinnvolle und erfolgreiche Perfusion durchführen zu können, muß die Erkrankung reversibel sein, d. h. die Gesundung des Gewebes muß schneller vor sich gehen als eine etwaige Schädigung durch die künstliche Lunge auftreten kann. (27)

Bis Mitte 1972 haben allerdings nur 4 Patienten langdauernde Perfusionen bei der Behandlung der respiratorischen Insuffizienz überlebt. (40) 1969 wurde von J. D. HILL in San Francisco bei zwei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz 24-stündige praepulmonale Oxygenationen durchgeführt, welche eine entscheidende Verbesserung der Lungenfunktion mit sich brachten. (9) Eine weitere erfolgreiche Langzeitperfusion gelang LANDE in New York. (17) An der Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf konnte bei einem 10-jährigen Mädchen eine 43-stündige Anwendung eines BRAMSON-Oxygenators mit Erfolg durchgeführt werden. (21)

Das Indikationsgebiet für den Einsatz von Membranoxigenatoren ist nach dem heutigen Stand der technischen Entwicklung und der pathophysiologischen Erkenntnisse recht vielversprechend. Durch

rechtzeitige Oxygenierung des Blutes mit einem Membranoxigenator ist es möglich, die respiratorische Insuffizienz, sei diese durch obstruktive Ventilationsstörungen (Thoraxtrauma, Verbrennungen, Asthma bronchiale) oder durch restriktive Ventilationsstörungen (Thoraxtrauma, Pneumonie, Lungenemphysem, Lungenresektion) bedingt, durch eine Verbesserung der Sauerstoffversorgung zu beheben. (30) Die Therapie der Ventilationsstörung wird somit optimaler. Es können die hohen Beatmungsdrucke und der hohe inspiratorische Sauerstoffpartialdruck der konventionellen Beatmungstherapie vermieden werden. (41)

Eine ebenso große Bedeutung kommt der Verwendung des Membranoxigenators in der heutigen Herzchirurgie zu. Bei Operationen am offenen Herzen beim erwachsenen Menschen ist die herkömmliche Herz-Lungenmaschine sehr brauchbar, bei Neugeborenen und Säuglingen jedoch ist wegen des geringen Körpergewichts und des daraus resultierenden geringen Blutvolumens eine Perfusion mit diesen Geräten unmöglich. In der Chirurgischen Universitätsklinik Zürich wurde eine spezielle Säuglings-Herz-Lungenmaschine entwickelt, deren Kernstück der LANDE-EDWARDS-Oxygenator ist. Mit diesem Gerät soll eine Totalkorrektur der congenitalen kardialen Vitien möglich sein. (34)

Die Behandlung der akuten Herzinsuffizienz nach Herzoperationen, des kardiogenen Schocks, sowie des "hartnäckigen" Herzstillstands seien noch ergänzend als Anwendungsmöglichkeit für den Membranoxigenator genannt.

Voraussetzung für die routinemäßige, klinische Anwendung von Membranoxigenatoren ist neben der Vervollkommenung der Perfusionstechnik, wie z. B. dem Problem der durch die Heparinisierung verursachten Blutungsneigung, auch eine exakte Kenntnis des Stoffwechselgeschehens vor und während der Oxygenation.

Aufgabe dieser Versuche war es, das Verhalten von bestimmten Stoffwechselfparametern festzustellen, um damit ein Bild der pathophysiologischen Veränderungen unter den Bedingungen der an Hunden künstlich erzeugten Ateminsuffizienz zu gewinnen und gleichzeitig die Effektivität der Oxigenation zu überprüfen. (37/38/39)

Es wurden die Metaboliten des Kohlenhydratstoffwechsels, Glucose, Lactat und Pyruvat, sowie die Metaboliten des Energiestoffwechsels, ATP und ADP photometrisch gemessen.

II. Methodik

1. Versuchsanordnung

Als Versuchstiere dienten Hunde mit einem Gewicht zwischen 19 und 30 kg. Sie wurden mit Trapanal anaesthetisiert und anschließend intubiert. Zu Versuchsbeginn wurden 2500 - 5000 I. E. Heparin injiziert, zusätzlich alle 2 Stunden 5 000 I. E. Heparin. Nach der Freilegung der Arteria und Vena femoralis wurden Polyvinylkatheder (Replacement Catheter char 12 typ AR 2069 bzw. Arterial set FD M 0282 Travenol) in die nach distal ligierten Gefäße geschoben, die zur Regulierung des arterio-venösen Shuntvolumens über eine Rollerpumpe (Sarns) verbunden wurden. Parallel zu dieser Anordnung wurde der Oxigenatorkreislauf angeschlossen. Die Temperatur des kreisenden Blutvolumens wurde mit Hilfe eines HLM-Wärmeaustauschers (Sarns) konstant gehalten. Ein elektrischer Flowmeter (Nycotron), ein Bentley-Differential-Oxygenanalyser, zwei pH-Sonden (Typ 27 Nr. 5042 und 507 42, Knick Berlin) und zwei T-Stücke zur Entnahme der Blutproben ergänzten das System.

Zusätzlich zu unseren Versuchen registrierte man im Hauptversuch über ein 12-Punkt-Schreibgerät arterielles pO_2 , Membran pO_2 , arterielles pH, Membran pH, den extracorporalen Flow und den arteriellen Druck. Außerdem wurde das Atemminutenvolumen mit einem Dräger-Flowmeter, die rektale Temperatur mit einer elektrischen Temperatursonde (Siemens), EKG (Cardalam), arterieller Blutdruck (Hellige), zentraler Venendruck und Atemfrequenz (Siemens) gemessen. In kurzen Zeitabständen wurden Blutproben zur Untersuchung von Hämoglobin und Hämatokrit entnommen. (37/38)

2. Oxigenatoren

Bei den Versuchen 1 bis 4 verwendeten wir den LANDÉ-EWARDS-Membranoxigenator 3 qm Einheit (Typen 10128, 10129, B029, 1G 413), bei den Versuchen 5 bis 10 zwei parallel geschaltete TRA-VENOL-Membranoxigenatoren des Typs 5 M 0321 zur Oxigenation.

Der L.-E.-M.-0 enthält 75 u dicke Silikonmembranen, die in 58 Lagen gefaltet eine Oberfläche von 3 qm ergeben. Diese Membranen werden durch ebensoviele Kunststoffplatten gestützt. Der Blutfluß verteilt sich so auf die vielen Parallelgänge zwischen den Membranlagen, von denen jede etwa 1440 Kapillaren von 3 cm Länge enthält. Die Kürze der Kapillaren hat bei einem Durchfluß von 1 Liter/min/m² einen maximalen Druckabfall von 15 mmHg zur Folge. Dadurch daß das Blut im L. E. M. O. nicht mit den Schnittflächen der Membran, mit scharfen Plastikecken oder Strömungshindernissen in Kontakt kommt, lassen sich die Ablagerung von Blutelementen, hohe Hämolyseraten oder Gerinnungsvorgänge weitgehend vermeiden.

Der TRAVENOL-Membranoxygenator besteht aus 5 mm dicken Silikonmembranen, die auf der Blutseite durch gewobene Nylonwände voneinander getrennt sind. Auf der Gasseite sind sie mit einem Plastiknetz bedeckt, dazwischen befindet sich eine Papierwand zur Verteilung des Gasstromes. Ein aufblasbares Vinylgehäuse hält in Stahlklammern den Oxygenator. Bei einem Manschettendruck von 150 mmHg begrenzt es das Füllungsvolumen und erzeugt gleichzeitig eine Blutfilmdecke von 0,18 mm.

Der extracorporale Flow betrug bei allen Versuchen durchschnittlich 21,6 ml/kg/min. Dadurch wurden 19,2 ml O_2 /min auf einen Liter Blut übertragen, wobei das Atemminutenvolumen um 34,1 % reduziert war.

3. Versuchsablauf

a) Erzeugen der Ateminsuffizienz

Bei den Kurzzeitversuchen bis zu 3 Stunden (entspricht den Versuchen 1 und 2) wurde die Ateminsuffizienz durch Anlegen eines einseitigen Pneumothorax mit Hilfe eines Monaldikatheters (char. 12 Kindergröße) erzeugt. Beim Hund wurde dadurch ein rapider pO_2 Abfall und pCO_2 Anstieg hervorgerufen. 15 Minuten nach Anlegen des Pneumothorax wurde mit der praepulmonalen Oxigenation begonnen.

Bei den übrigen Versuchen wurde durch intravenöse Gabe von Trapanal (Promonta) eine zentrale Atemdepression erzielt. Sobald nach ca. 1 Stunde deutliche Blutgasveränderungen, also pO_2 Abfall und pCO_2 Anstieg auftraten und 2 aufeinanderfolgende Messungen gleiche Werte ergaben, setzte die praepulmonale Oxigenation ein.

b) Abnahme der Blutproben

Die Blutproben wurden mittels einer Einmalspritze aus dem venösen Schenkel des Systems an einem T-Stück entnommen. Die Zeitpunkte der Blutabnahmen waren entsprechend der durch den Hauptversuch notwendigen Variationen des Versuchsablaufs verschieden.

Grundsätzlich wurde praeoperativ Blut entnommen. Wurde ein Pneumothorax angelegt, wurde nach ca. 5 Minuten eine Blutprobe gemacht, ansonsten kurz vor Einschalten des Oxigenators.

Während der Oxigenationsphase wurde entweder in regelmäßigen Abständen oder kurz vor Ausschalten bzw. Einschalten des Oxigenators Blut entnommen.

Der Zeitpunkt der letzten Blutprobe entspricht in den meisten Fällen einem praefinalen Stadium.

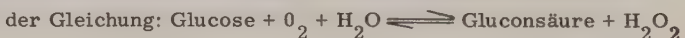
Die genauen Zeitpunkt der Blutentnahmen können den Diagrammen I-X entnommen werden.

4. Methodik der photometrischen Messung der Stoffwechselfparameter

a) Glucose

Die Bestimmung des Blutzuckers erfolgte mit der Biochemica-Test-Combination Bestellnummer 15982 (BOEHRINGER Mannheim) nach der Glucoseoxidase-Methode.

Prinzip: GOD katalysiert die Oxidation von Glucose nach folgen-



Das entstehende H_2O_2 oxidiert in Gegenwart von Jodid und Vanadationen o-Dianisidien zu einem braunen Farbstoff. Die Menge des entstandenen Farbstoffs ist dem Glucosegehalt proportional und wird bei einem Filter der Wellenlänge Hg 436 photometrisch erfaßt. (33) Die Normalwerte im Blut liegen zwischen 50 und 95 mg (100 ml).

b) Pyruvat

Die Bestimmung von Pyruvat erfolgte mit der Biochemica-Test-Combination Best. Nr. 15973 (BOEHRINGER Mannheim).

Prinzip: Pyruvat wird in der von Lactat-Dehydrogenase katalysierten enzymatischen Reaktion durch NADH zu L-Lactat reduziert: $\text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{L-Lactat} + \text{NAD}^+$. Die während der Reaktion verbrauchte NADH-Menge ist äquivalent der Pyruvat-Menge. NADH ist die Meßgröße und aufgrund seiner Absorption bei einer Wellenlänge von 366 nm zu bestimmen.

Die Normalwerte im Nüchternblut betragen 0,36 - 0,59 mg/100 ml. (33)

c) Lactat

Die Bestimmung von Lactat erfolgte mit der Biochemica-Test-Combination Best. Nr. 15972 (BOEHRINGER Mannheim).

Prinzip: L-Lactat wird in der von Lactat-Dehydrogenase katalysierten enzymatischen Reaktion durch NAD zu Pyruvat oxidiert: $\text{L-Lactat} + \text{NAD}^+ \rightleftharpoons \text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+$.

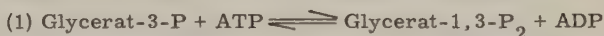
Die während der Reaktion gebildete NADH-Menge ist proportional der L-Lactat-Menge. NADH ist die Meßgröße und aufgrund seiner Absorption bei einer Wellenlänge von 366 nm zu bestimmen.

Die Normalwerte im Nüchternblut betragen 9-16 mg/100 ml Blut.
(33)

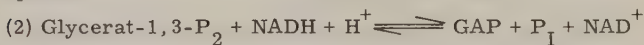
d) ATP

Die Bestimmung von ATP erfolgte mit der Biochemica-Test-Combination Best. Nr. 15979 (BOEHRINGER Mannheim).

Prinzip: ATP phosphoryliert Glycerat-3-Phosphat zu Glycerat-1,3-Diphosphat.



Das gebildete Glycerat-1,3-diphosphat wird durch NADH zu Glycerinaldehyd-3-Phosphat und Phosphat reduktiv gespalten.



Glycerinaldehyd-3-Phosphat wird vom Enzym Triosephosphat-Isomerase in Dihydroxyacetonphosphat übergeführt: (3) GAP DAP

DAP wird anschließend durch NADH zu Glycerin-1-Phosphat reduziert (4) $\text{DAP} + \text{NADH} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{Glycerin-1-P} + \text{NAD}^+$

Die in der Indikatorreaktion (2) verbrauchte NADH-Menge ist äquivalent der Glycerat-1,3-P₂-Menge und damit der ATP-Konzentration. Durch die Umsetzungen in den Reaktionen (3) und (4) erhält man die doppelte Umsatzrate. NADH ist die Meßgröße und aufgrund seiner Absorption bei einer Wellenlänge von Hg 366 nm zu bestimmen. Die Normalwerte im Blut liegen für ATP bei 19-32 mg/100 ml.
(33)

e) ADP

Die Bestimmung erfolgte mit der Biochemica-Test-Combination Best. Nr. 15980 (BOEHRINGER Mannheim).

Prinzip: Adenosin-5-Diphosphat wird in der von Pyruvat-Kinase katalysierten Reaktion durch Phosphoenol-Pyruvat zu Adenosin-5-triphosphat phosphoryliert.



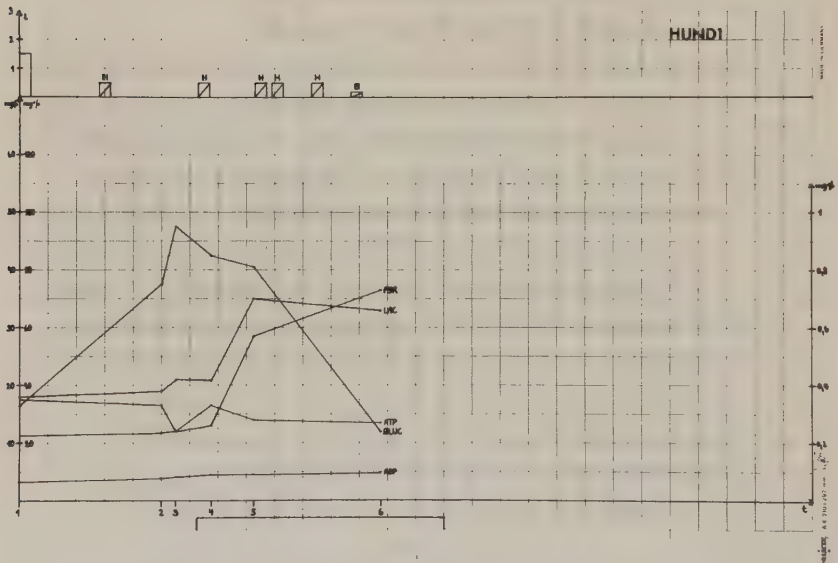
Bei dieser Reaktion entsteht eine der ADP-Konzentration äquivalente Pyruvat-Menge. Diese wird durch NADH zu Lactat reduziert. $(2) \text{ Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{Lactat} + \text{NAD}^+$. Die bei der Indikatorreaktion (2) verbrauchte NADH-Menge ist äquivalent der Pyruvat-Menge und damit der ADP-Konzentration und kann bei einem Filter von 366 nm bestimmt werden. Die Normalwerte im Blut für ADP liegen bei 2,1-4,8 mg/100 ml.

(33)

II. Ergebnisse

1. Beschreibung des Verhaltens der Stoffwechselfparameter während der Versuche 1-10

1. Versuch

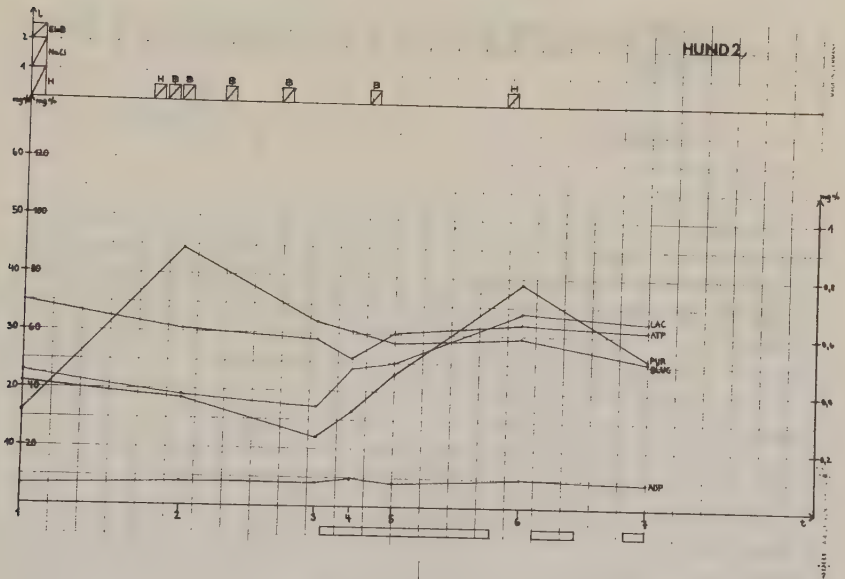


Die Glucosewerte steigen vor der Oxigenation im Normbereich an und fallen während der Oxigenation kontinuierlich bis unter den Normbereich ab.

Pyruvat und Lactat verhalten sich über lange Zeit fast konstant und steigen während der Oxigenation bis über den Normbereich an. Die ATP-Werte liegen während des gesamten Versuchsverlaufs unter dem Normbereich.

Die ADP-Kurve verläuft im Normbereich.

2. Versuch



Die Glucosewerte zeigen zunächst einen Anstieg, dann einen kontinuierlichen Abfall innerhalb des Normbereichs.

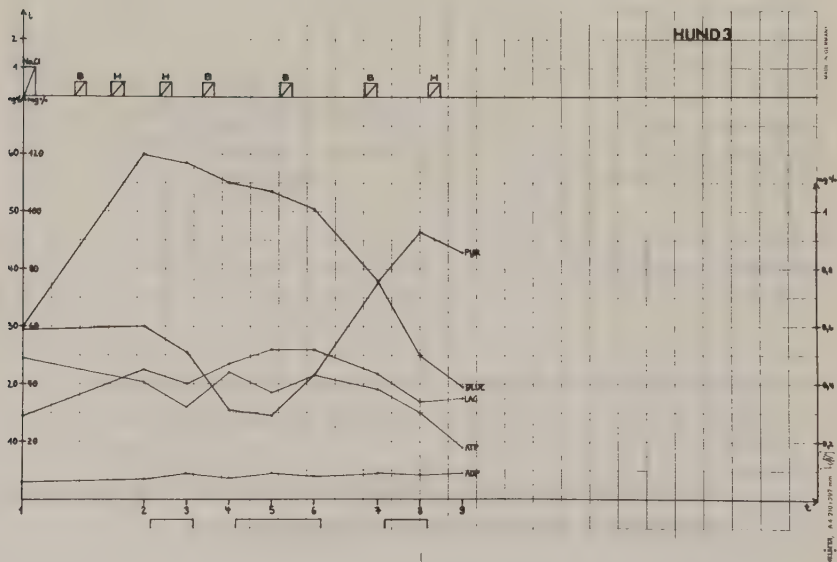
Nach einem Abfall unter die Normwerte steigt die Pyruvatkonzentration während der Oxigenation fast linear über den Normbereich (0,78 mg%) an.

Die Lactatwerte liegen während des ganzen Versuchs über den Normalwerten und steigen während der Oxigenation konstant an.

Die ATP-Werte befinden sich mit Ausnahme des Anfangswertes im Normbereich.

Die ADP-Konzentration verändert sich nur innerhalb des Normbereichs.

3. Versuch



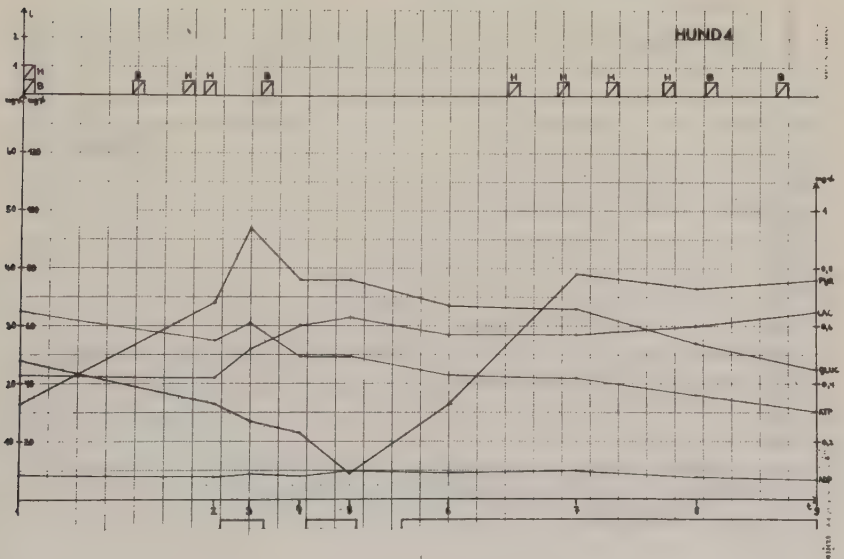
Die Glucosekonzentration steigt vor der Oxigenation weit über den Normbereich an (120 mg%) und sinkt im weiteren Versuchsverlauf im Normbereich ab.

Während und nach der 1. Oxigenationsphase findet ein Abfall der Pyruvatkonzentration unter die Normwerte, im späteren Versuchsverlauf ein Anstieg über den Normbereich statt.

Die Lactatkurve liegt über dem Normbereich.

Die ATP und ADP-Werte variieren innerhalb des Normbereichs.

4. Versuch



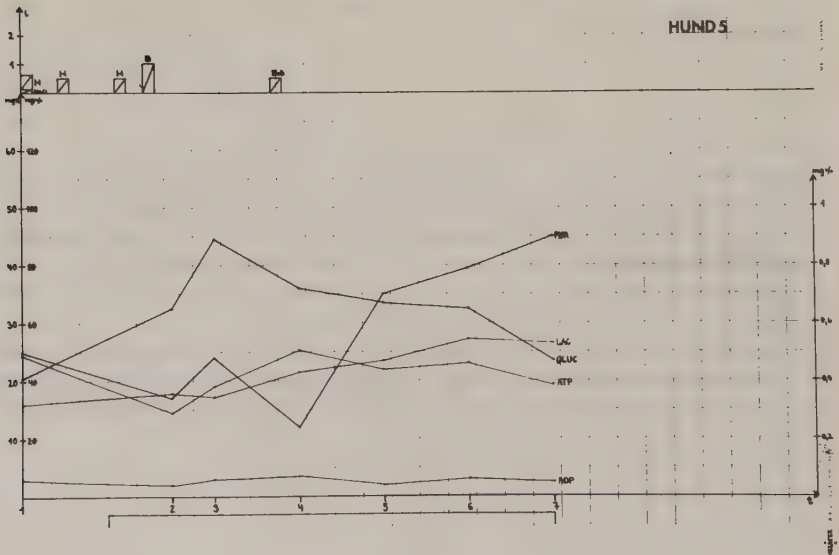
Mit Ausnahme des Anfangswertes variiert die Glucosekonzentration während des gesamten Versuchsverlaufs lediglich innerhalb des Normbereichs.

Die Pyruvatkonzentration erreicht mit 0,09 mg% während der 2. Oxygenationsphase einen außerordentlich niedrigen Wert, steigt aber im weiteren Versuchsverlauf kontinuierlich über den Normbereich an.

Die Lactatwerte liegen während des ganzen Versuchsverlaufs über dem Normbereich.

Die ATP und ADP-Werte zeigen innerhalb des Normbereichs differierende Werte.

5. Versuch



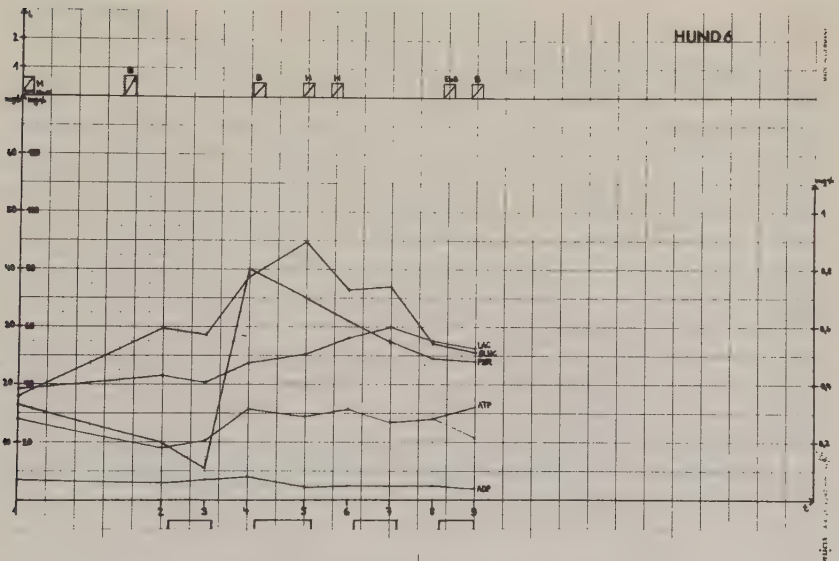
Die Glucosewerte verändern sich lediglich innerhalb des Normbereichs.

Die Pyruvatkonzentration sinkt in der 1. Phase der Oxigenation unter den Normbereich und steigt im weiteren Verlauf kontinuierlich über die Normalkonzentration an.

Die Lactatkurve verhält sich über den Normbereich ansteigend.

Die ATP und ADP-Werte differieren innerhalb des Normbereichs.

6. Versuch



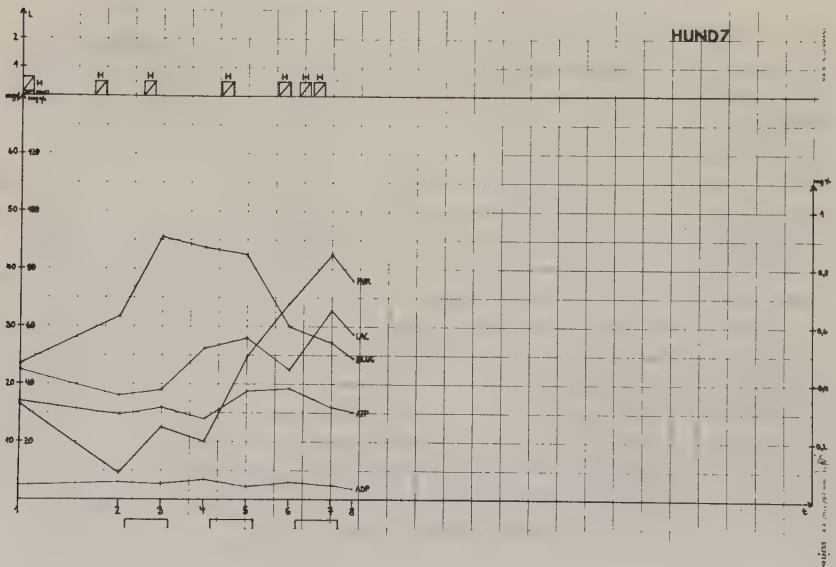
Die Glucosewerte liegen abgesehen vom Anfangswert im Normbereich.

Die Pyruvatkonzentration ist bis zum Ende der 1. Oxigenationsphase erniedrigt, steigt kurzzeitig über den Normbereich an und sinkt kontinuierlich innerhalb des Normbereichs.

Die Lactatwerte sind während des gesamten Versuchs erhöht.

ATP und ADP schwanken innerhalb des Normbereichs.

7. Versuch



Die Glucosewerte differieren im Normbereich.

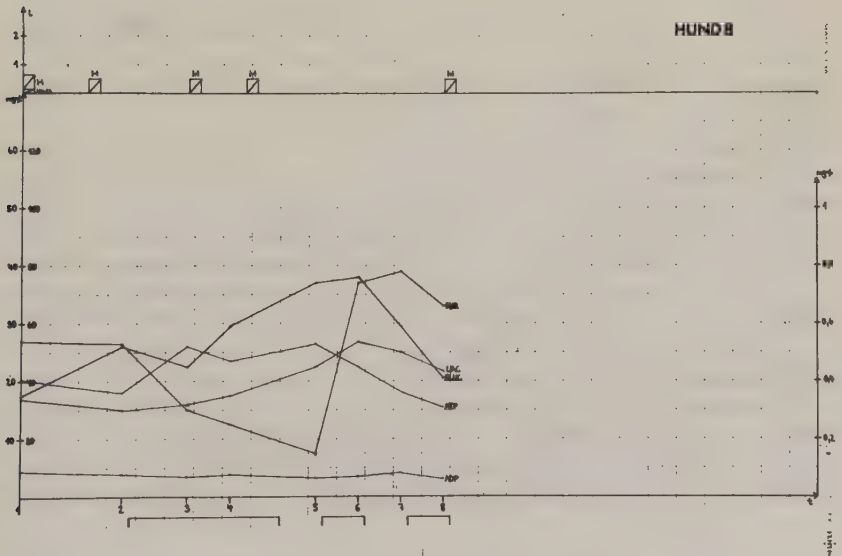
Die Pyruvatkurve liegt bis zum Beginn der zweiten Oxigenationsphase unterhalb des Normbereiches, steigt dann über den Normbereich an.

Die Lactatwerte liegen während des gesamten Versuchsverlaufs über den Normwerten.

Die ATP-Konzentration variiert innerhalb des Normbereichs.

Die ADP-Werte verändern sich zwischen einem Minimum von 1,89 mg% und einem maximalen Wert von 3,50 mg%.

8. Versuch



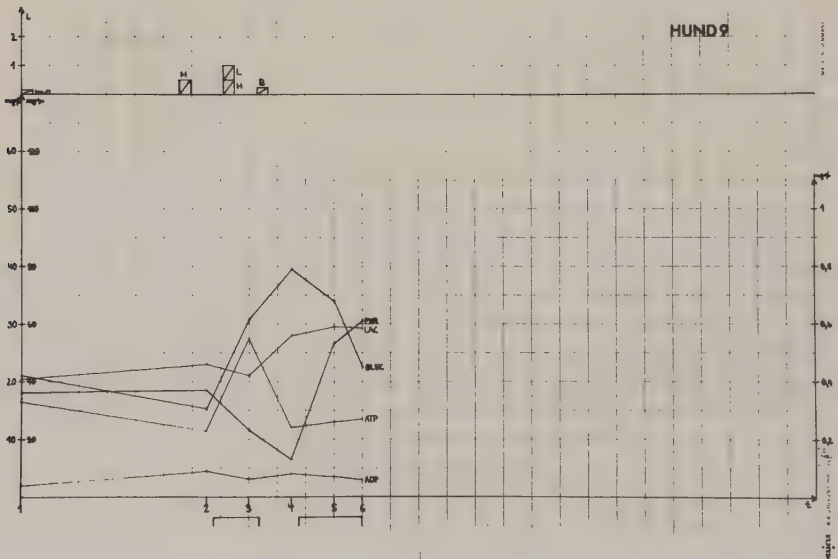
Die Glucosewerte liegen in den ersten zwei Stunden des Versuchs unter bzw. im unteren Bereich der Normalwerte, steigen dann im Normbereich an.

Die Pyruvatkonzentration sinkt bis zum Beginn der 2. Oxygenationsphase unter den Normbereich ab, und erhöht sich im weiteren Versuchsverlauf auf über den Normalwerten liegende Konzentrationen.

Die Lactatwerte steigen aus dem oberen Normbereich über die Normalwerte an.

ATP und ADP differieren innerhalb des Normbereichs.

9. Versuch



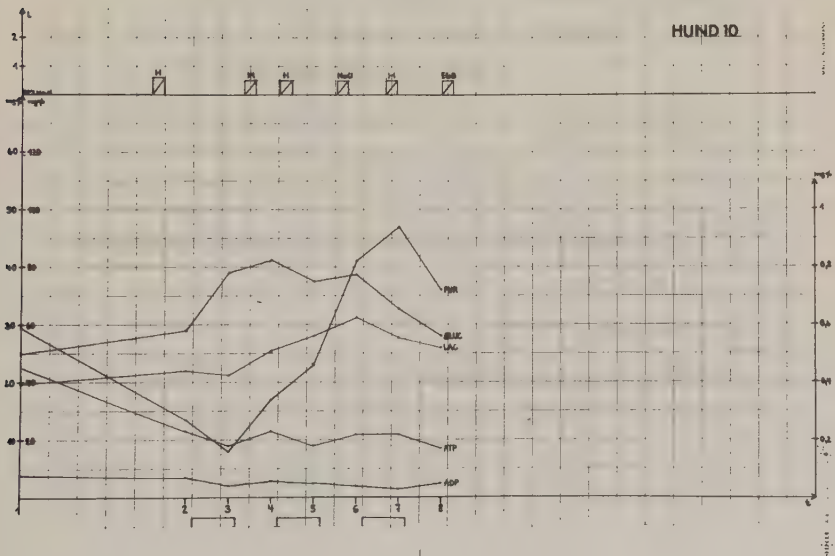
Die Glucosewerte liegen vor der Oxigenation unter dem Normbereich und erhöhen sich während der Oxigenation im Normbereich.

Die Pyruvatkurve verläuft bis zum Beginn der 2. Oxigenationsphase unter dem Normbereich und steigt dann knapp über die Normalwerte an.

Lactat ist während des gesamten Versuchsverlaufs erhöht.

ATP und ADP variieren im Normbereich.

10. Versuch



Die Glucosewerte schwanken innerhalb des Normbereichs.

Die Pyruvatkonzentration fällt bis zum Ende der 1. Oxigenationsphase unter den Normbereich ab und steigt im weiteren Verlauf über den Normbereich an.

Die Lactatwerte liegen während des gesamten Versuchs über den Normwerten.

Die ATP und ADP-Kurven verlaufen innerhalb des Normbereichs.

Erläuterungen zu den Diagrammen 1-10

Abszisse: Angabe der Zeitpunkte der Blutentnahmen

(Maßstab 1 Stunde = 3 cm)

= Laufzeit des Oxigenators

Ordinate: schwarz: 10 mg% Lactat, ATP bzw. ADP = 2 cm

 0,1 mg% Pyruvat = 1 cm

rot: 10 mg% Glucose = 1 cm



= während des Versuchs infundierte Flüssigkeitsmengen
in Litern

H = Haemaccel

B = Menschen- oder Hundeblut

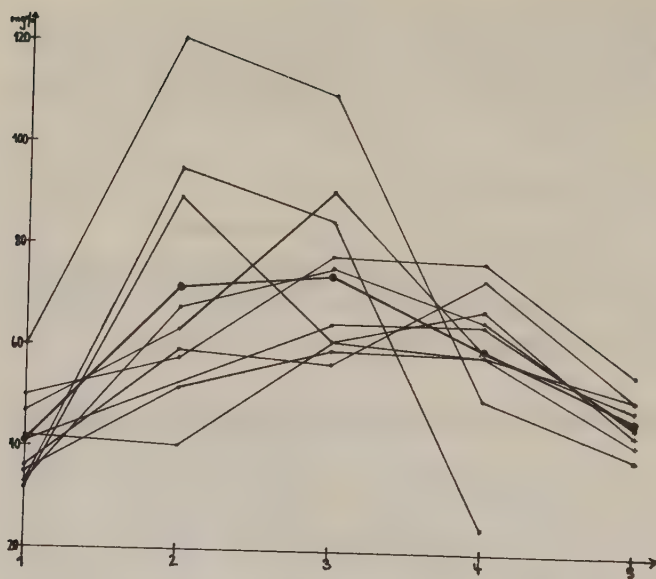
2. Zusammenfassende Darstellung des Verhaltens der Stoffwechselparameter Glucose, Pyruvat, Lactat, ATP und ADP

Aus den 10 Einzelkurven jedes Stoffwechselparameters wurde eine zeitlich schematisierte Mittelwertskurve aufgestellt, wobei die Abszissenwerte folgendermaßen definiert wurden:

- Wert 1 praeoperativer Ausgangswert
- Wert 2 intraoperativer Wert vor der Oxigenation
- Wert 3 intraoperativer Wert nach kurzzeitiger Oxigenation
- Wert 4 intraoperativer Wert nach längerdauernder Oxigenation
- Wert 5 postoperativer Wert am Ende der Oxigenation

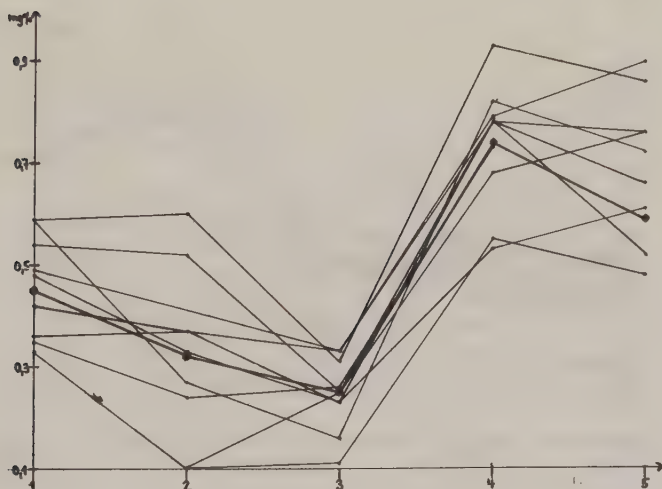
a) Zusammenfassende Darstellung des Verhaltens von Glucose

	1	2	3	4	5
1	33,1	95,0	85,6	25,0	-
2	32,0	89,6	61,6	59,2	51,2
3	60,0	120,8	110,1	50,4	39,2
4	33,6	68,0	76,0	66,4	45,6
5	41,2	-	65,3	65,0	46,8
6	36,3	59,6	57,4	74,1	51,2
7	47,2	63,7	91,4	59,9	49,1
8	35,4	52,3	59,8	59,2	41,9
9	42,3	40,7	61,6	68,1	44,8
10	50,3	57,8	78,4	77,7	56,1
M	41,14	71,94	74,72	60,50	47,32
StA	9,06	25,07	17,05	14,75	5,18
VG	+6,48	+19,27	+12,20	+10,55	+3,98



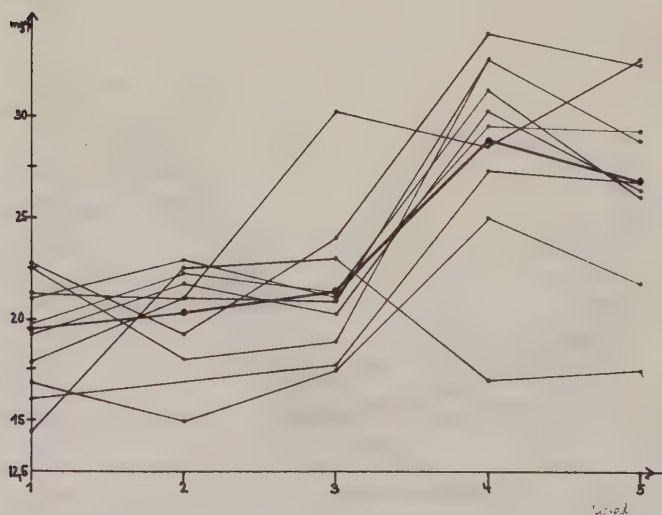
b) Zusammenfassende Darstellung des Verhaltens von Pyruvat

	1	2	3	4	5
1	0,354	0,242	0,266	0,732	-
2	0,426	0,378	0,330	0,780	0,522
3	0,594	0,602	0,314	0,932	0,860
4	0,482	0,338	0,234	0,780	0,764
5	0,498	-	0,338	0,796	0,900
6	0,330	0,104	0,112	0,558	0,482
7	0,338	0,096	0,250	0,684	0,764
8	0,546	0,522	0,258	0,788	0,660
9	0,362	0,370	0,234	0,530	0,610
10	0,597	0,274	0,168	0,828	0,724
M	0,4527	0,3251	0,2504	0,7408	0,6984
StA	0,1050	0,1700	0,0705	0,1218	0,1428
VG	0,0751	0,1307	0,0504	0,0871	0,1098



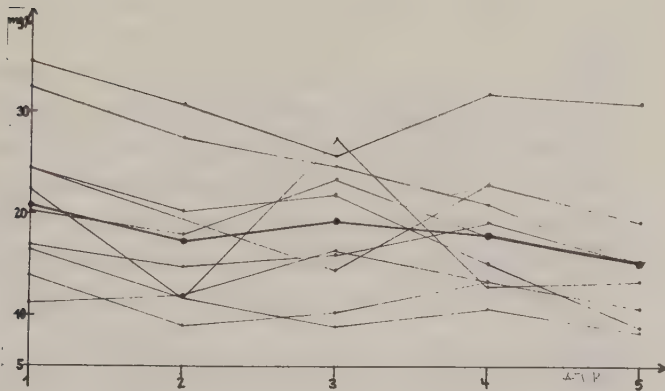
c) Zusammenfassende Darstellung des Verhaltens von Lactat

	1	2	3	4	5
1	18,18	21,07	20,88	33,05	-
2	22,98	19,27	23,93	33,99	32,47
3	14,60	22,60	23,65	17,09	17,56
4	21,46	21,08	30,19	28,58	32,76
5	16,14	-	17,85	27,35	26,77
6	19,27	21,65	20,32	30,19	26,39
7	22,41	17,95	18,89	32,80	28,77
8	16,90	14,91	17,66	24,97	21,75
9	20,51	22,88	21,08	29,53	29,25
10	19,85	22,03	21,27	31,24	26,09
M	19,23	20,38	21,57	28,87	26,86
StA	2,76	2,58	3,69	4,98	4,86
VG	1,97	1,98	2,64	3,56	3,73



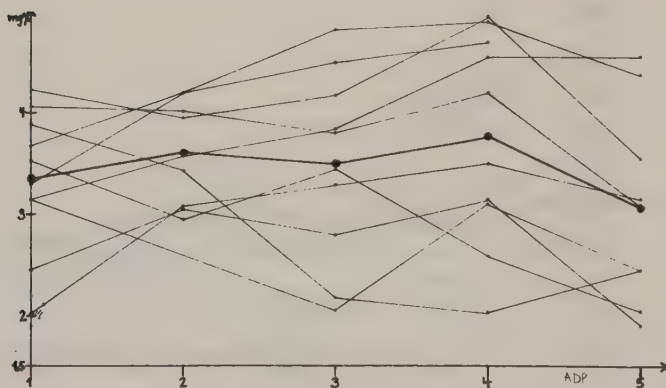
d) Zusammenfassende Darstellung des Verhaltens von ATP

	1	2	3	4	5
1	11,25	12,15	16,65	13,50	-
2	35,20	30,70	25,75	32,05	31,15
3	24,40	20,25	22,10	15,30	9,00
4	32,50	27,55	24,85	21,15	15,30
5	24,40	-	14,40	23,05	19,35
6	13,95	9,00	10,35	13,50	10,80
7	17,10	14,85	16,20	19,35	15,30
8	20,25	18,00	23,50	17,90	15,50
9	16,50	11,70	27,55	13,05	13,50
10	22,60	11,70	9,00	10,80	8,55
M	21,81	17,32	19,03	17,96	15,38
StA	7,70	7,56	6,60	6,31	6,85
VG	5,51	5,81	4,72	4,52	5,27



e) Zusammenfassende Darstellung des Verhaltens von ADP

	1	2	3	4	5
1	3,32	4,19	4,50	4,72	-
2	3,67	4,20	4,83	4,90	4,37
3	3,15	3,57	3,85	4,55	4,55
4	4,23	3,95	4,17	4,95	3,55
5	3,15	-	2,06	3,11	2,45
6	3,53	2,96	3,43	2,59	2,03
7	2,45	3,04	2,80	3,15	1,89
8	4,06	4,02	3,81	4,20	3,08
9	2,03	3,08	3,29	3,50	3,15
10	3,88	3,43	2,17	2,03	2,45
M	3,34	3,60	3,49	3,77	3,05
StA	0,69	0,50	0,93	1,03	0,95
VG	0,49	0,38	0,66	0,74	0,73



III. Diskussion

1. Glucose

In der Regel gewährleistet nur der aerobe Stoffwechsel eine ausreichende Energiebereitstellung zur Aufrechterhaltung suffizienter Lebensvorgänge (8). Hypoxämische Zustände beantworten die Gewebe durch einen Aufbrauch der energiereichen Metabolite (Kreatinphosphat und ATP) und durch die gleichzeitige Umstellung auf den anaeroben Stoffwechsel, wodurch die saueren Metaboliten Pyruvat und Lactat in größerem Maße anfallen. (22)

Die echte anaerobe Energiereserve besteht vor allem aus dem nicht strukturgebundenen Glycogen und der Glucose (KÜBLER und SPIECKER-MANN (13)). Normalerweise hängt die Nutzung des Glycogens nicht vom Gewebsgehalt vor Beginn des Sauerstoffmangels, sondern vor allem von der Aktivierung der die glycolytische Flußrate limitierenden Enzyme ab. Dennoch sind Glycogen und Glucose als physiologische Energiereserve zu betrachten.

Unter der Annahme, daß die Konzentration der Glucose im intrazellulären Flüssigkeitsraum der im extrazellulären entspricht, errechnet sich etwa ein Gesamtgehalt an Glucose beim Menschen von 40 g. Bei ausschließlicher Glucoseverbrennung würde diese Menge nur für den Energiebedarf von etwa 3 Stunden ausreichen (REIN und SCHNEIDER (28)). Für die rasche Bereitstellung von Glucose ist im gesunden Organismus jedoch bestens gesorgt:

- a) Leber und Muskulatur besitzen die Möglichkeit, Glucose in Form von Glycogen speichern zu können.
- b) Fructose und Galaktose können in Glucose umgewandelt werden.

- c) Lactat und Glycerin können unter bestimmten Bedingungen in Glucose umgewandelt werden.
- d) Glucoplastische Aminosäuren können für die Gluconeogenese verwendet werden.
- e) Auch eine Gluconeogenese aus Fett ist möglich.

Die Valenz dieser Stoffwechselwege zeigt sich am besten daran, daß ein längeres Hungern ohne bedrohlichen Blutzuckerabfall möglich ist.

In diesem Sinne lassen sich die gewonnenen Glucosewerte unter den Versuchsbedingungen erklären. Da die Versuchstiere nüchtern waren, liegen die Ausgangswerte an der untersten Normgrenze. Zwar steigen die intraoperativen Werte vor der Oxigenation sowie während der Oxigenation an. Dieser Anstieg ist jedoch weder wesentlich, noch über der Normgrenze liegend. Nur in einem Fall kommt es zur Hyperglycämie (Hund 3).

2. Pyruvat und Lactat

Die unzureichende Energiebereitstellung nach Übergang von aeroben zu anaeroben Bedingungen läßt sich anhand von Stoffwechseluntersuchungen nachweisen. Die Milchsäurebildung ist als Maß der Glycolyserate anzusehen. Der große Glycogenvorrat in der Leber wird jedoch unter glycolytischen Bedingungen nur langsam abgebaut, wobei es weniger zur Anhäufung von Milchsäure als zur Bildung von Glucose kommt. (8) Dennoch kann die Lactat- und Pyruvatkonzentration des Blutes als Hinweis auf den Grad des Sauerstoffmangels gewertet werden. So kündigt ein kontinuierlicher Anstieg der Lactatkonzentration auch bei stabiler Kreislaufage den drohenden Zusammenbruch der Organfunktion an. (20) ULMER und RASCHE (35)

konnten jedoch zeigen, daß der Lactat-Pyruvat-Quotient Aussagen über die Sauerstoffversorgung des Organismus nicht zuläßt. Aus den Versuchen von CAIN (2) geht hervor, daß die Lactatbildung nicht nur mit der Höhe des Sauerstoffpartialdruckes, sondern auch mit anderen Parametern, wie z. B. der Anämisierung der Versuchstiere in Zusammenhang steht.

Systematisch untersucht wurde die Milchsäureacidose 1958 von HUCKABEE (10), der die Form der Lactatacidose mit einer überwiegenden Vermehrung des Lactats ohne Pyruvatvermehrung von der Form mit proportionaler Pyruvaterhöhung getrennt hat. Für den Typ mit einem vergrößerten Lactat-Pyruvat-Quotienten führte HUCKABEE die Bezeichnung Exzesslactat ein. Über die kritischen Bemerkungen zum Exzesslactat sei auf die Arbeit von WICHERT (40) verwiesen.

Nach HUCKABEE gibt die Bestimmung des Exzesslactat einen guten Maßstab für die Sauerstoffversorgung des Gewebes ab ($L/P > 10-12$). Beim gesunden Menschen tritt Exzesslactat erst auf, wenn weniger als 10 % O_2 eingeatmet wird und die O_2 -Spannung im Blut unter 30 mmHg absinkt. Ähnliches gilt auch für den Hund. Nachdem bei diesen Versuchen andere Faktoren für die Bildung von Exzesslactat ausscheiden (wie Diabetes mit Ketose, Diabetes unter Biguaniden, Alkoholabusus, Leberzirrhose usw.) kann die Höhe des Exzesslactats als guter Maßstab für die Hypoxämie herangezogen werden.

Die anfängliche diskrete Hyperlactatämie von 19,2 mg% unserer Hunde ist auf die Muskelarbeit der Tiere im praeoperativen Zeitraum zurückzuführen. Das Ansteigen des Lactats bis zu einem

Spitzenwert $M = 28,8 \text{ mg\%}$ nach längerer Oxygenation stimmt gut mit der während des Versuchsablaufs erzeugten Hypoxämie überein. Die Effizienz des Membranoxigenators zeigt sich im Abfallen der Lactatkonzentration von $M = 28,8$ auf $26,8 \text{ mg\%}$. (40/31).

Verglichen mit dem Lactatanstieg, erhöht sich der Pyruvatspiegel nur mäßig (Maximalwert $M = 0,74 \text{ mg\%}$). Der deswegen steigende Lactat-Pyruvat-Quotient beweist die schwere Hypoxämie mit erheblichem Absinken der arteriellen Sauerstoffsättigung und die respiratorische Acidose. Der Effekt des Membranoxigenators kommt im Absinken des Lactat-Pyruvat-Quotienten von 86 nach kurzzeitiger Oxygenation über 38,9 auf 38,8 am Ende der Oxygenation deutlich zum Ausdruck. (Diagramm 11)

3. ATP und ADP

Als Ausdruck eines steigenden Energiedefizits wird nach ISSELRHARD (8) im energieverteilenden Adenylsäure-Phosphokreatin-System der Gehalt an ATP stetig vermindert, obwohl Phosphokreatin rasch abgebaut wird und ATP aus der Glycolyse anfällt. Da jedoch der AMP und ADP-Anstieg nicht der ATP-Abnahme entsprechen, nehmen die Gesamtnucleotide ab. So wird der normalerweise große Quotient ATP/ADP ständig kleiner und die für die Zelle nutzbare Energie somit geringer. Deshalb ist das Energiedefizit der Zelle während der Glycolyse größer als es die ATP-Abnahme zeigt.

Der anoxische Zustand ist also durch ein großes Defizit in der ATP-Bildung gekennzeichnet. Der eigentliche ATP-synthetisierende Mechanismus in den Mitochondrien ist durch den O_2 -Entzug blockiert. (14) Die Glycolyse als ein Teil des energieliefernden

Systems kann trotz Steigerung der Glycolyserate die Energiebereitstellung für die Gesamtheit der Zellfunktion und die Strukturerhaltung nicht garantieren. (22) Unter anoxischen Bedingungen wird z. B. die glycolytische Durchsatzrate am Herzen auf das 5,8-fache gesteigert. Die Energiebilanz, also die Frage nach der effektiven ATP-Ausbeute während der Anoxie zeigt, daß trotz 5,8-fach verstärktem glycolytischen Umsatzes nur 30-40 % der normalerweise der Zelle zur Verfügung stehenden ATP synthetisiert werden kann. (14) Die Effizienz des Membranoxigenators zeigt sich im relativ geringfügigen Abfall der ATP-Werte von einem Ausgangswert $M_1 = 21,8 \text{ mg\%}$ über 19,03 und 17,96 mg% auf einen Endwert von 15,38 mg%. Die beiden Mittelwerte während der Oxigenation liegen deutlich über dem Wert vor der Oxigenation, erst in der Endphase der Versuche tritt also eine deutlichere ATP-Vermin- derung unter die Normgrenze ein.

Auch die ADP-Werte verändern sich nur innerhalb des Normbereichs. Da sich die ADP-Konzentration nicht analog der ATP-Konzentration erhöht, kommt es zu einem wenn auch geringfügigen Defizit der Gesamtnucleotide. Durch den Einfluß des Oxigenators kann also eine ausgeglichene Energiebilanz aufrechterhalten werden, so daß man annehmen kann, daß die künstlich erzeugte Ateminsuffizienz - vom Stoffwechselgeschehen aus betrachtet - mit Hilfe eines Membranoxigenators fast vollständig zu kompensieren ist.

IV. Zusammenfassung

Bei 10 Hunden wurden nach Erzeugung einer Ateminsuffizienz und anschließender Therapie mit Membranoxigenatoren nach LANDÉ-EDWARDS bzw. TRAVENOL laborchemische Stoffwechseluntersu-

chungen durchgeführt. Aus den dem oxigenierenden System entnommenen Blutproben wurden die Konzentrationen der Kohlenhydratstoffwechsel-Metaboliten Glucose, Pyruvat und Lactat und der Energiestoffwechselenzyme ATP und ADP photometrisch gemessen.

Die Tatsache, daß die Glucosewerte vor und während der Oxigenation nur innerhalb des Normbereiches ansteigen, ist als Vermögen der physiologischen Energiereserven des Körpers - bestehend aus Glycogen und Glucose - interpretiert worden.

Die Lactat- und Pyruvatkonzentrationen wurden als Hinweis auf den Grad des Sauerstoffmangels gewertet. Das Ansteigen des Lactats nach längerer Oxigenation und folgender Kompensierung stimmt mit der während des Versuchsablaufs erzeugten Hypoxämie und ihrer Therapie überein.

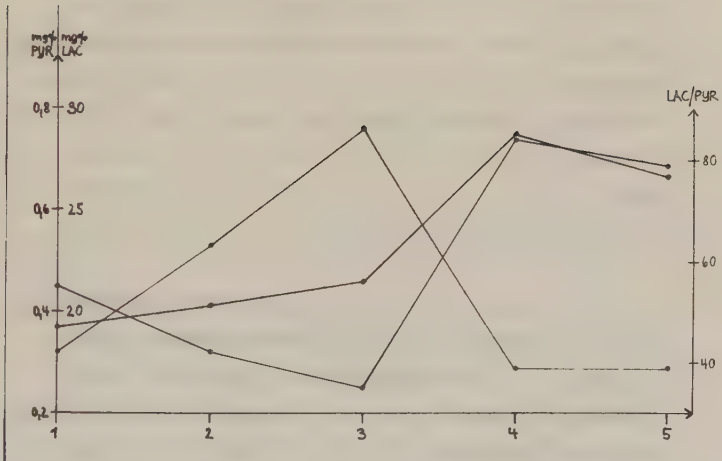
Der steigende Lactat-Pyruvat-Quotient bis zur Anfangsphase der Oxigenation zeigt das Absinken der Arteriellen Sauerstoffspannung und die Respiratorische Acidose. Die Effektivität des Oxigenators kommt im Absinken des Lactat-Pyruvat-Quotienten nach langdauernder Oxigenation zum Ausdruck.

Der geringfügige Abfall der ATP-Konzentration und das Konstantbleiben der ADP-Werte weist auf ein nur minimales Defizit der Gesamtnucleotide, also auf einen durch den Einfluß des Oxigenators stabilen Energiestoffwechsel hin.

Die Versuche zeigen, daß das Verhalten der Metaboliten des Energiestoffwechsel bei protrahierter, präpulmonaler Membranoxigenation keinen limitierenden Faktor darstellt.

V. Anhang

Diagramm 11



Graphische Darstellung der Lactat- und Pyruvat-Mittelwertkurven sowie des Lactat-Pyruvat-Quotienten.

VI. Literaturverzeichnis

1. BRAMSON, M. L. , OSBORN, J. J. M. D. , MAIN, F. B. M. D. ,
O'BRIEN, M. F. M. S. , WRIGHT, J. S. M. D. , GERBODE, F.
M. D. :
A New Disposable Membran Oxygenator With Intergral Heat
Exchange.
J. Thorac. Cardivasc. Surg. 50, (1965) 391
2. CAIN, S. M. :
Amer. J. Physiol. 209, (1965) 604
3. CARLSON, R. G. M. D. , LANDÉ, A. J. M. D. , TWICHELL,
J. M. D. , BAXTER, J. M. D. , PATERSON, J. Jr. M. D. ,
BAILEY, C. R. N. and LILLEHEI, C. W. M. D. :
The Simple to Use, Completely Disposable LANDÉ-EDWARDS
Membrane Oxygenator
Presented by CARLSON, R. G. M. D. at the Annual Meeting of
the Society of Extracorporeal Pump Technologist, Detroit (1971)
4. CLOWES, G. , HOPKINS, A. :
Further studies with plastic film and their use in oxigenation
blood.
Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs 1, (1956) 6
5. CRESCENZI, A. , HOFSTRA, F. , DI BENEDETTO, A. , SZE,
K. , FOSTER, B. , GLASS, P. , CLAFF, F. , COOPER, P. :
Development of a simlified membrane oxygenator.
Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs V, (1959) 148

6. DOBELL, A. , MITRI, M. , GALVA, R. , SARKOZY, E. ,
MURPHY, D. :
Biologie evaluation of blood after prolonged recirculation
through film and membrane oxygenators.
Ann. Surg. 161, (1965) 617
7. GERBODE, F. M.D. , OSBORN, J.J. M.D. , BRAMSON,
M.L. :
Experience in the Development of a Membrane Heart-Lung
Machine.
Am. J. Surg. 114, (1967) 16
8. ISSELHARD, W. :
Akuter Sauerstoffmangel und Wiederbelebung.
Dtsch. med. Wschr. 90, (1965) 349
9. HILL, J.D. , BRAMSON, M.L. , RAPAPORT, E. M.D. ,
SCHEINMANN, M. , OSBORN, J.J. M.D. , GERBODE, F.
M.D. :
Experimental and Clinical Experiences with Prolonged Oxy-
genation and Assisted Circulation.
Ann. Surg. 170, (1969) 448
10. HUCKABEE, W.E. :
J. clin. Invest. 37 (1958) 244 255 264
11. KARLSON, P. :
Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Natur-
wissenschaftler.
Thieme Verlag, Stuttgart (1970)

12. KOLLF, W. J. , EFFLER, D. E. , GROVES, L. K. ,
PEEREBOOM, M. D. , MORACE, P. P. :
Disposable membrane oxygenator (heart-lung-machine)
and its use in experimental surgery.
Cleveland Quart. Clin. 23, (1956) 69

13. KÜBLER, W. , SPIECKERMANN, P. G. :
Die Wiederbelebenszeit des Herzens.
Dtsch. med. Wschr. 95, (1970) 1279

14. LAMPRECHT, W. , GERHARD, M. , NÄGLE, S. :
Der Stoffwechsel des hypoxischen und anoxischen Herz-
muskels.
Klin. Wschr. 39, (1961) 358

15. LANDÉ, A. J. :
Assisted Circulation With Membrane Oxygenators.

16. LANDÉ, A. J. , EDWARDS, L. , BLOCH, J. H. , CARLSON,
R. G. , SUBRAMANIAN, V. A. , ASCHEIN, R. S. , SCHEIDT,
S. , FILLMORE, S. , KILLIP, T. , LILLEHEI, C. W. :
Clinical Experience with Emergence Use of Prolonged
Cardiopulmonary Bypass with a Membrane Pump-Oxygenator
Ann. Thor. Surg., Vol. X, No. 5, (1970) 409

17. LANDÉ, A. J. , EDWARDS, L. , BLOCH, J. H. , CARLSON,
R. G. , SUBRAMANIAN, V. , ASCHEIN, R. S. , SCHEIDT, S. ,
FILLMORE, S. , KILLIP, T. , LILLEHEI, C. W. :
Prolonged Cardiopulmonary Support with a Practical Mem-
brane Oxygenator
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org. , Vol. XVI, (1970) 352

18. LANDÉ, A. J. , PARKER, B. , SUBRAMANIAN, V. ,
CARLSON, R. G. , LILLEHEI, C. W. :
Methods for increasing the efficiency of a new dialyzer-
membrane oxygenator.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs 14, (1968) 227
19. LANDÉ, A. J. , TIEDEMANN, R. N. , SUBRAMANIAN,
V. A. , FILLMORE, S. J. , LILLEHEI, C. W. :
Progress in the testing and development of practical flat
plate membrane oxygenators for cardiopulmonary assist.
Proc. Artif. Heart. Prog. Conf. , (1969) 417
20. LUTZ, H. :
Klinik und Diagnose des Schocks.
Med. Welt 22, (1971) 1188
21. Medical Tribune, Jg. 7, Nr. 19
Bramson-Membranlungē für Langzeitperfusionen geeignet.
(Kongreßbericht)
22. MESSMER, BRENDDEL:
Pathophysiologische Aspekte des Schocks
Med. Welt 22 (1971) 1161
23. OSBORNE, J. J. , BRAMSON, M. L. , MAIN, F. B. , KERTH,
W. J. , GERBRODE, F. :
Clinical Experience with a disposable Membrane Oxygenator.
Bulletin de la Société Internationale de Chirurgie, Nr. 4 (1966)

24. PEIRCE, E. C. , CORRIGAN, J. J. , KENT, B. B. , CATE, C. L. , JOHNSON, R. L. , DREVES, A. E. :
Comperative Trauma to Blood in the Disc. Oxygenator and Membrane Lung.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, Vol. XV (1969) 44

25. PEIRCE, E. C. , CORRIGAN, J. J. , KENT, B. B. , CATE, C. L. , JOHNSON, R. L. , DREVES, A. E. :
Comperative Trauma to Blood in the Oxygenator and Membrane Lung.
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, Vol. XV (1969) 1

26. PEIRCE, E. C. , MATHEWSON, W. F. Jr. :
Design and fabrication of blood oxygenator for circulatory assist.
Proc. Artif. Heart Soc. Artif. Int. Organs 14, (1968) 220

27. PEIRCE, E. C. , TAMARI, V. , GIRON, F. :
Auxiliary Lung: State of the Art.

28. REIN, H. , SCHNEIDER, M. :
Physiologie des Menschen
Springer Verlag (1964)

29. REIDEMEISTER, Ch. :
Die Entwicklung der Extracorporalen Zirkulation und der heutige Stand ihrer Anwendungsmöglichkeiten.
Der Chiurg 42, (1971) 202

30. SCHRAMEL, R. , CHAPMAN, W. , WEIFFENBACH, E. ,
CREECH, O. :
Treatment of Respiratory Insufficiency by Prolonged
Extracorporeal Circulation.
J. Thor. and Cardiovasc. Surg. , Vol. 42, Nr. 6 (1961)
804-813
31. STROHMEYER, G. , DÖLLE, W. , SAUER, H. :
Die Milchsäureacidose mit Excesslactat.
Dtsch. Med. Wschr. 90, (1965) 2255
32. SCHULTE, H. D. :
Membranoxygenatoren zur prolongierten assistierten
extracorporalen Zirkulation.
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973) 508-513
33. Testfibel
Boehringer Mannheim GmbH, Biochemica.
34. TURINA, M. :
Eine Herzlungenmaschine für Neugeborene und Säuglinge.
Sonderdruck aus "Medizinische Neuheiten", Nr. 5/6, Mai/
Juni 1972
35. ULMER, W. T. , RASCHE, B. :
Z. ges. exp. Med. 145 (1948) 185
36. VERVIOET, A. F. C. , EDWARDS, M. J. , EDWARDS, M. L. ,
STARR, A. :
Minimal apparent blood in LANDE-EDWARDS Membrane
Oxygenator at Physiologie gas tensions.
J. Thorac. Cardiovasc. 60, (1970) 774

37. WAGNER, W. :

Tierexperimentelle Untersuchungen zur praepulmonalen
Membranoxigenation.

Promotionsarbeit, Erlangen 1973

38. WAGNER, W. , SCHELLERER, W. , DITTRICH, H. ,
RÜGHEIMER, E. :

Die Beeinflussung des Atemminutenvolumens und anderer
Meßgrößen durch assistierte praepulmonale Membranoxi-
genation.

Sonderdruck aus "Zeitschrift für Praktische Anaesthesie"
8, (1973) 133-137

39. WAGNER, W. , SCHELLERER, W. , KRAUS, H. , DITTRICH,
H. :

Paracorporale Membranoxigenation bei respiratorischer
Insuffizienz.

Der Klinikarzt Jg. 2, 12/73 28-30

40. WICHERT, P. v. :

Kritische Bemerkungen zum Begriff Exzesslactat.

Dtsch. med. Wschr. 93, (1968) 1775

41. ZAPOL, W. , FALKE, K. :

Die Behandlung akuter respiratorischer Insuffizienz mit dem
Membranoxygenator.

Anaesthesieabteilung des Massachusetts General Hospital,
Harvard Medical School, Boston (freier Vortrag)

LEBENS LAUF

Am 8. Juni 1948 wurde ich, Angelika Kellner, geb. Fritsch, als Tochter des Kraftfahrzeughandwerksmeisters Lorenz Fritsch und der Lehrerin Maria Fritsch, geb. Hofmeister, in Regensburg geboren.

Vom September 1954 bis Sommer 1958 besuchte ich die Volksschule Laaber. 1958 trat ich an das Neusprachliche Gymnasium der Englischen Fräulein in Regensburg ein, wo ich im Juli 1967 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1968 begann ich das Studium der Zahnheilkunde an der Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, das ich am 3. Juli 1973 mit der zahnärztlichen Prüfung abschloß.

Am 7. September 1973 heiratete ich den Arzt Dr. Reinhard Kellner.

Seit Dezember 1973 bin ich als Assistenz Zahnärztin in Neustadt/Aisch/Mittelfranken tätig.

